

19. Mendler M.H., Bouillet P., Le Sidaner A., et al. *Dual-energy CT in the diagnosis and quantification of fatty liver: Limited clinical value in comparison to ultrasound scan and singleenergy CT, with special reference to iron overload.* J Hepatol 1998; 28:785–94.

Rezumat

Introducere. Steatoza hepatică nonalcoolică este strâns asociată cu sindromul metabolic, dar nu este clar cum se asociază steatoza alcoolică cu sindromul metabolic. **Scopul.** Am evaluat asocierea dintre sindromul metabolic și severitatea steatozei hepatice cu un sistem de scorificare a rezultatelor ultrasonografice. **Metode.** În studiul au fost incluși 36 de pacienți, care au fost selectați din două clinici de Cardiologie și una de Gastroenterologie și Hepatologie. Am scorificat rezultatele ultrasonografice de la 0 la 6 puncte și am evaluat corelarea cu toate componentele sindromului metabolic. **Rezultate.** Sindromul metabolic a fost diagnosticat la 17 (47%) din 36 de subiecți. Scorul nu a corelat cu prezența sindromului metabolic. Gradul de asociere între scorul ultrasonografic și prezența sindromului metabolic, calculat prin corelarea Spearman (ρ) a fost de 0,5. **Concluzii.** Sistemul de scorificare a rezultatelor ecografiei abdominale ar putea oferi informații exacte despre prezența steatozei hepatice, dar nu și a sindromului metabolic, la pacienți care consumă mai mult de 50 ml de alcool pe zi.

Cuvinte-cheie: Steatoza hepatică alcoolică, sindromul metabolic, diagnostic ultrasonografic, scorul ultrasonografic.

Summary

Background: Nonalcoholic fatty liver disease is closely associated with the metabolic syndrome, but it is unclear how alcoholic steatosis is associated with metabolic syndrome. **Aim:** We evaluated the association among the metabolic syndrome, and the severity of fatty liver with a scoring system of ultrasonographic findings. **Methods:** Subjects consisted of 36 patients who were selected from two clinics of Cardiology and one of Gastroenterology and Hepatology. We scored the ultrasonographic findings from 0 to 6 points and evaluated the correlation with all components of the metabolic syndrome. **Results:** The metabolic syndrome was diagnosed in 17 (47%) of 36 subjects. The score didn't correlate with components of the metabolic syndrome. The degree of association between the score and presence of metabolic syndrome using rank correlation (Spearman's ρ) was 0,5. **Conclusions:** The scoring system with abdominal ultrasonography could provide accurate information about hepatic steatosis, but not about the metabolic syndrome in case of administration more than 50 ml of alcohol per day.

Keywords: Alcoholic hepatic steatosis, metabolic syndrome, diagnostic ultrasound, ultrasound score.

Резюме

Введение. Жировой неалкогольный гепатоз тесно связан с метаболическим синдромом, но неясно, как алкогольный гепатоз связан с метаболическим синдромом. **Цели.** Мы исследовали взаимосвязь между ме-

таболическим синдромом и степенью выраженности жировой дистрофии печени, оцененной с использованием ультразвукового исследования. **Методы.** В исследование были включены 36 пациентов, которые были отобраны из двух кардиологических и одной гастроэнтерологической и гепатологической клиники. Мы рассчитали данные ультразвукового исследования по шкале от 0 до 6 баллов и оценили наличие корреляции этой шкалы со всеми компонентами метаболического синдрома. **Результаты.** Метаболический синдром был диагностирован у 17 (47%) из 36 пациентов. Ультразвуковая шкала не коррелировала с компонентами метаболического синдрома. Используя ранговую корреляцию Spearman [ρ], не удалось обнаружить корреляцию между ультразвуковой шкалой и наличием метаболического синдрома ($\rho = 0,5$). **Выводы.** Ультразвуковая шкала может предоставить точную информацию о наличии стеатоза печени, не позволяя оценить наличие метаболического синдрома у пациентов употребляющих более 50 мл алкоголя в день.

Ключевые слова: Алкогольный стеатоз печени, метаболический синдром, ультразвуковой диагностики, ультразвуковой оценки.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НИЗКИХ ДОЗ ДИХЛОРДИФЕНИЛТРИХЛОРЭТАНА И ПОЛИХЛОРИРОВАННЫХ БИФЕНИЛОВ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ КРЫС В КРАТКОСРОЧНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Татьяна Стратулат, док. биол. наук,
Раиса Сырку, док. биол. наук, Мариана
Завтони, Раиса Мигалатьева

Национальный Центр Общественного
Здоровья, РМ

email: tgs.05@mail.ru, tel: 574 634

Введение. Научно-технический прогресс в первой половине XX столетия привел к бурному развитию химии и химических технологий, которое сопровождалось синтезом в лабораторных условиях тысяч новых органических веществ и, в большинстве случаев, их массовым внедрением в производство. Примерно из 1000 известных загрязнителей окружающей среды около половины содержат хлор. Атомы хлора в молекулах загрязнителей придают им дополнительную стабильность и стойкость, способность к биоаккумуляции. В начале XXI столетия была подписана Стокгольмская Конвенция о Стойких Органи-

ческих Загрязнителях (СОЗ). Согласно конвенции в группу СОЗ было включено 12 веществ, из них девять хлорорганических пестицидов – алдрин, хлордан, диэлдрин, эндрин, дихлордифенилтрихлоретана (ДДТ), гептахлор, мирекс, токсафен и гексахлорбензол; 2 промышленных продукта – полихлорированные бифенилы (ПХБ) и гексахлорбензол, а также полихлорированные дибензопара-диоксины и дибензофураны.

ПХБ обладают низкой токсичностью при однократном воздействии, но высокой кумулятивной способностью при длительном контакте, хорошо всасываются из кишечника при парентеральном введении, могут проникать через легкие и неповрежденную кожу. Смертельные дозы при внутрижелудочном введении колеблются от 1 до 11 г/кг массы тела. Более чувствительны к воздействию ПХБ молодые животные. При длительном воздействии ПХБ в высоких концентрациях обнаружено их канцерогенное действие, нарушение репродуктивной функции, цитотоксический эффект и подавление иммунной системы. Проникая через плаценту и концентрируясь в тканях плода, ПХБ оказывают тератогенный и эмбриотоксический эффекты [1 - 3, 8, 9].

Цель исследования – изучение эмбриотоксического и тератогенного эффектов воздействия ДДТ и ПХБ в концентрациях, не превышающих установленные гигиенические нормативы, в краткосрочном эксперименте на теплокровных животных.

Материалы и методы

Лабораторные животные. Опыты по изучению тератогенного и эмбриотоксического действия выполнены на крысах линии Вистар – 100 самках (масса тела 140-180 г) и 50 самцах (масса тела 220-250 г). Все животные содержались в виварии на стандартном рационе питания.

Исследованные концентрации: ДДТ – 5,0 и ПХБ – 1,0 мкг/кг массы тела, согласно принятой международной допустимой суточной дозе (ДСД) для данных веществ. Изучаемые препараты вводили внутрижелудочно самкам в течение всей беременности и периода лактации в виде водных растворов.

Методы изучения эмбриотоксического и тератогенного действия. Опыты по изучению эмбриотоксического и тератогенного действия в пренатальный и постнатальный период развития выполнены на крысах-самках, достигших половой зрелости, по 20 животных на каждую исследуемую дозу. Животных подсаживали в соотношении 1 самец : 2 самки. Факт беременности устанавли-

вали по наличию сперматозоидов во влагалищном мазке на фоне стадии эструс. День обнаружения сперматозоидов принимался за нулевой день беременности.

Для оценки эмбриотоксического действия препаратов ДДТ и ПХБ, в соответствии с общепринятой методикой [7], на 20-й день беременности половину забеременевших самок умерщвляли. При забое самок определяли индекс оплодотворения (отношение числа забеременевших самок к числу спаренных), количество желтых тел беременности в яичниках и живых плодов, гибель эмбрионов до и после имплантации, кранио-каудальный размер и массу эмбрионов, массу плаценты. Во время забоя проводилась макроскопия внутренних органов самки.

При оценке тератогенного действия выявляли грубые аномалии развития при внешнем осмотре, патологию внутренних органов – при вскрытии, головы и скелета – после фиксации в жидкости Буэна и окраски по Вилсону и Даусону [5].

Вторую половину самок оставляли до естественных родов, после чего учитывали число живых и мертворожденных плодов, вели наблюдение за развитием молодняка на протяжении первого месяца жизни, динамикой их массы тела и выживаемостью на 5-й и 21-й дни после рождения, соотношением самок и самцов в помете. В течение всего периода воздействия изучаемых препаратов велось наблюдение за приростом массы тела беременной самки, внешним видом, поведением, сроками проявления признаков интоксикации.

Полученные в ходе исследований результаты были статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента. Для качественных показателей эксперимента, выраженных в процентах, статистическую достоверность устанавливали путем определения средней ошибки разности двух показателей [6].

Результаты исследований

Оценка общетоксического действия ДДТ и ПХБ на материнский организм. Выполненными исследованиями установлено, что беременные самки хорошо переносили внутрижелудочное введение препаратов в изучаемых дозах. Внешний вид, поведение, количество потребляемого животными корма не отличались в опытных и контрольных группах. Признаков интоксикации у животных опытных групп также не отмечено, гибель отсутствовала. Однако, наблюдение за приростом массы тела самок на протяжении всего периода беременности показало, что на фоне краткосрочного введения ДДТ и ПХБ данный показатель был

выше по сравнению с контрольной группой. Как у животных контрольной, так и опытных групп внутренние органы были без видимой патологии, топография и морфология без изменений, подкожная жировая клетчатка умеренно развита.

Эмбриотоксичность. Пренатальный период развития. На фоне введения ДДТ в дозе 5 мг/кг м.т. значения ряда показателей, характеризующих развитие эмбриона, значительно отличались от таковых в контроле. В таблице 1 представлены результаты изучения эмбриотоксического действия ДДТ на пренатальный период развития зародышей.

На фоне 20-ти дневного воздействия ДДТ индекс оплодотворения был несколько выше в опытной группе по сравнению с контрольной. При этом количество желтых тел беременности и живых плодов было значительно ниже при введении ДДТ, однако, эти различия не были достоверно значимыми. Введение ДДТ не влияло на предимплантационную гибель эмбрионов. Отмечался достоверно значимый рост общей эмбриональной смертности, как следствие высокой постимплантационной гибели плодов, которая превышала аналогичный показатель в контрольной группе почти в 10 раз.

Размер и масса плодов в опытной группе несколько выше по сравнению с контрольной. Отметим значительное увеличение числа самок в помете крыс, получавших ДДТ: на одного самца приходилось 1,47 самок, тогда как в контроле на одного самца приходится по 0,68 самки.

На фоне введения препарата ПХБ в дозе 1 мг/кг м.т. индекс оплодотворения, количество желтых тел беременности и живых плодов было значительно ниже таковых показателей в контроле (таблица 1).

Значительный рост общей эмбриональной смертности, и, как следствие, снижение количества живых плодов в помете, обусловлено выраженным воздействием данной дозы препарата на доимплантационный период развития яйцеклетки, когда гибель эмбрионов составила 47,5% при 12% – в контроле.

Размер и масса плодов в опытной группе практически не отличались от показателей контроля. Отметим значительное увеличение массы плаценты на фоне введения ПХБ, что привело к уменьшению фето-плацентарного индекса (ФПИ), который является показателем полноценности развития плода и плаценты. К моменту родов ФПИ должен составлять примерно 6:1 (в контрольной группе).

Тератогенность. Пренатальный период развития. На фоне подострого введения ДДТ и ПХБ оценивали также тератогенное действие препаратов в дозе 5 и 1 мг/кг м.т., соответственно, на пренатальный и постнатальный период развития эмбрионов.

На фоне воздействия ПХБ результаты внешнего осмотра плодов показали отсутствие дефектов развития черепа, головного и спинного мозга, носа, глаз, конечностей, внутренних органов (кишечник, сердце, легкие, печень, почки). На фоне введения ДДТ был зафиксирован случай малформаций, который выражался в срастании подбородка и плечевых отделов верхних конечностей с грудной клеткой, изменением плотности кожи и мышечной ткани – она была полупрозрачна и сквозь нее просвечивал позвоночник (см. рисунок 1). На момент осмотра плод был жив, а масса тела и плаценты – самой высокой в помете. Процент малформаций в группе с воздействием ДДТ составил 2,6%.

Таблица 1

Результаты изучения эмбриотоксического действия ДДТ и ПХБ, 20 день беременности (М±м)

Показатели	Контроль	ДДТ	ПХБ
Индекс оплодотворения	57,9	68,75%	23.0%
Кол-во желтых тел на 1 самку	11,6±0,70	9,83±0,69	10,0±1,44
Кол-во живых плодов на 1 самку	10,0±1,0	6,33±2,05	4,50±2,52 P < 0,05
Доимплантационная гибель в группе (%)	12,07	11,86	55,0 P < 0,05
Постимплантационная гибель в группе (%)	1,72	22,03	7,5
Общая эмбриональная смертность (%)	13,79	35,6	37,5
Кранио-каудальный размер плодов (см)	3,52±0,07	3,55±0,07	3,53±0,16
Масса плодов (г)	3,15±0,15	3,37±0,19	3,18±0,29
Масса плаценты (г)	0,53±0,03	0,60±0,04	0,75±0,11
Фето- плацентный индекс	5,94:1	5,66:1	4,27:1
Соотношение полов: самки /самцы	1 / 1,23	1,47 / 1	1 / 1

Осмотр внутренних органов плодов, их топография и размер не выявили видимых признаков патологии как в опытных группах, так и в контроле.

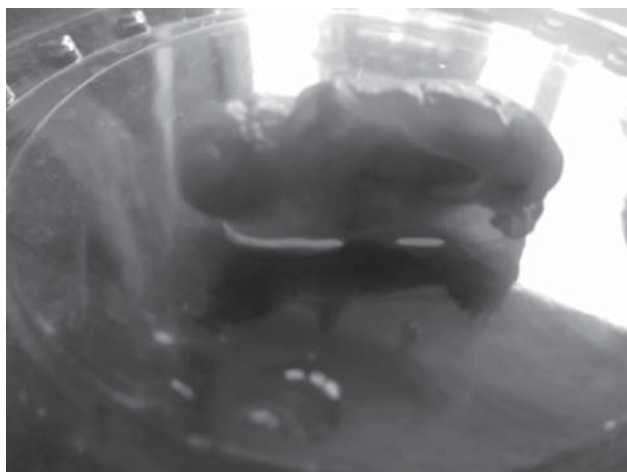


Рис. 1. 20-дневный эмбрион крысы с множественными малформациями на фоне дородовой экспозиции ДДТ

Однако, оценка показателей степени окостенения скелета на 20 день эмбриогенеза (по методу Даусона) показала, что поступление в организм матери на протяжении всего периода беременности ДДТ в дозе 5 мкг/кг м.т. оказывает определенное воздействие на развитие скелета, задерживая сроки окостенения косточек пясти. Данные различия были достоверно значимыми (таблица 2).

Гораздо более выраженный эффект на развитие скелета плода оказывало поступление в организм беременной самки ПХБ. Доза препарата 1 мкг/кг м.т. приводила к задержке сроков окостенения косточек пясти и плюсны у 94-100% плодов (таблица 2), различия являются достоверно значимыми. Можно предположить, что отставания в развитии скелета в первую очередь связаны с нарушениями минерального обмена в организме матери в данных экспериментальных условиях.

Тератогенность. Постнатальный период развития. Известно, что пороки развития и функциональная неполноценность различных органов и систем часто выявляется после рождения, в связи с этим наблюдение за постнатальным развитием потомства животных, которые подвергались воздействию токсикантов на протяжении всего периода беременности, служит надежным показателем проявления тератогенных свойств вещества.

Во всех экспериментальных и контрольной группах роды наступали на 21-22 день. Как в контроле, так и при воздействии ДДТ, отмечали мертворожденных, при этом среднее число новорожденных крысят в помете самок, получавших ДДТ и ПХБ, было несколько выше, чем в контроле (таблица 3). Однако, на 21 день жизни в группе ДДТ осталось наименьшее количество новорожденных крысят, и гибель составила 64%.

На фоне введения ПХБ наблюдается тенден-

Таблица 2

Оценка аномалий развития скелета по отсутствию зон окостенения (%)

Группа	Отсутствие зон окостенения в:					
	4-й кости пясти	5-й кости пясти	4-й кости плюсны	5-й кости плюсны	когтевых фалангах пальцев	лонной кости
Контроль	14,0%	10,0%	12,0%	8,0%	48,0%	10,0%
ДДТ	2,70 t=2,03	2,70	2,70	2,70	29,73%	0 % t=2,36
ПХБ	100% t=15,81	100% t=18,55	11,1%	94,4% t=13,01	66,67%	0 %

Таблица 3

Результаты изучения влияния краткосрочного воздействия ДДТ и ПХБ на постнатальное развитие потомства ($M \pm m$)

Показатели	Контроль	ДДТ	ПХБ
Прирост массы тела самки (г)	49,0 \pm 5,43	40,46 \pm 3,43	51,6 \pm 7,74
Кол-во крысят в помете/1 самку	7,0 \pm 0,83	6,23 \pm 0,56	6,3 \pm 1,36
Кол-во живых крысят /1 самку	6,54 \pm 0,82	5,61 \pm 0,706	6,3 \pm 1,36
Кол-во мертворожденных /1 самку	0,46 \pm 0,31	0,615 \pm 0,30	0
Масса тела новорожденных (г): на 5-й день жизни	7,55 \pm 0,49	6,96 \pm 0,52	6,43 \pm 0,48
на 21-й день жизни	19,68 \pm 1,36	19,51 \pm 2,45	18,23 \pm 0,91
Прирост массы тела новорожденных (г)	12,13	12,55	11,8
Соотношение полов: самки / самцы	1 / 1,67	1 / 1,60	1/1,1

ция к незначительному снижению массы тела новорожденных крысят по сравнению с контролем, тогда как при введении ДДТ прирост массы тела крысят был значительно выше. Наблюдение за постнатальным развитием потомства показало отсутствие существенных различий в сроках появления волосяного покрова и раскрытия глаз в различных группах. Подсчет соотношения полов в помете на 21 день жизни показал, что на фоне введения ДДТ, как и в контрольной группе, количество самцов в помете несколько выше, чем самок, что соответствует обычному распределению.

На фоне же введения ПХБ число самцов в помете уменьшилось. Этот факт оценивается как специфическое эмбриотоксическое воздействие ПХБ.

Выводы. По результатам исследования установлено, что даже краткосрочное поступление ДДТ и ПХБ в организм матери в количествах, не превышающих ДСД (5 и 1 мкг/кг м.т.), в период беременности оказывает специфическое воздействие на репродуктивную функцию, проявляет тератогенный и эмбриотоксический эффекты, выражающиеся в следующем:

- поступление ДДТ и ПХБ в организм самок приводило к снижению индекса оплодотворения почти на 50%;
- ДДТ и ПХБ оказывает эмбриотоксическое действие на постимплантационный и доимплантационный периоды развития, соответственно;
- врожденные аномалии развития отмечены на фоне поступления ДДТ (2,6%);
- ДДТ и ПХБ проявляют специфический тератогенный эффект, проявляющийся в замедлении степени окостенения отдельных косточек скелета;
- краткосрочное поступление изученных токсикантов привело к значительному увеличению числа самок в помете по сравнению с самцами, что подтверждается результатами исследований [4, 7].

Литература

1. *Polychlorinated biphenyls: Human Health Aspects*, ИОМС, НО, Geneva, 2003; 58 p.
2. *Regionally Based Assessment of Persistent Toxic Substances*, Global Report, 2003; GEF/UNEP Chemical, 207 p.
3. Ключев Н.А., Курляндский Б.А., Ревич Б.А., Филатов Б.Н., *Диоксины в России*, М., 2001; 208 с.
4. Куценко С. А., *Основы токсикологии*, Санкт-Петербург, 2003; т. 4, 720 с.
5. *Методика висцерального исследования плодов лабораторных животных при экспериментах по оценке тератогенной активности химических веществ* (Методические рекомендации), М., 1980; 12 с.

6. *Методические указания по изучению эмбриотоксического действия химических веществ при гигиеническом обосновании их ПДК в воде водных объектов*, М., 1984; 27 с.

7. Никитин А.И. *Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система*, Проблемы репродукции, 2002; 2, с. 5-15.

8. Проданчук Н.Г., Балан Г.М., *Продукты питания и риск развития интоксикации диоксинами и диоксиноподобными соединениями*, Проблемы харчування, 2005; 3, с. 5-18.

9. Сметник В.П. *Половые гормоны и молочная железа*, Гинекология, 2000; т. 2, № 5, с. 133-136.

Резюме

Работа проведена с целью изучения особенностей токсического действия низких доз дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) и полихлорированных бифенилов (ПХБ) в условиях *in vivo*. В подостром эксперименте на животных установлено, что дозы ДДТ и ПХБ, принятые в настоящее время в качестве допустимой суточной дозы, оказывают токсическое воздействие на репродуктивную функцию, проявляют эмбриотоксический и тератогенный эффекты, феминизируют потомство.

Ключевые слова: Репродуктивная функция, эмбриотоксический эффект, тератогенный эффект.

Rezumat

Scopul cercetării a constat în studierea efectului toxic al dozelor mici de diclorodifeniltriclorețan (DDT) și bifenilelor policlorurate (PCB) în condițiile *in vivo*. În experimentul subacut pe animale de laborator s-a constatat, că dozele DDT și PCB, acceptate în prezent în calitate de Doza Diurnă Admisă, posedă acțiune toxică asupra funcției de reproducere, manifestă efect embriotoxic și teratogen, feminizează urmașii.

Cuvinte-cheie: Funcție de reproducere, embriotoxic, efect teratogen.

Summary

The study aimed at identifying the *in vivo* features of toxic action of low doses of diclorodifeniltriclorețan (DDT) and polychlorinated biphenyls (PCB). In sub acute experiment on animals acceptable daily intake doses of DDT and PCB have been established to present toxic influence on reproductive function of rats, testifying embryotoxic and teratogenic effects, feminising the offspring.

Keywords: Reproductive function, embryotoxic effect, teratogenic effect.